

LA PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA ES UN SÍNDROME MATERNOFETAL MULTIFACTORIAL

Percy Pacora¹, Enrique Oyarzún², Cristián Belmar², Lilia Huiza³, Álvaro Santiváñez¹, Roberto Romero⁴

RESUMEN

Durante el embarazo normal, el citotrofoblasto convierte su fenotipo epitelial a un fenotipo endotelial (proceso denominado pseudo-vasculogénesis) e invade las arterias maternas espiral. Esta transformación fisiológica de las arterias espirales miometriales aumenta el flujo sanguíneo y el suministro de nutrientes al feto al final del primer trimestre. Factores vasculares, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento placentario (PlGF), el receptor soluble tirosinaquinasa-1 similar al fms (sFlt1), participan en este proceso. En el origen de la preeclampsia participan proteínas angiogénicas circulantes. Además, el suero de las mujeres preeclámpticas reduce la viabilidad del trofoblasto, lo que se relaciona a cambios en la sensibilidad del trofoblasto a la apoptosis mediada por Fas, lo que podría ser mediado por citoquinas proinflamatorias, las que han sido encontradas aumentadas en pacientes con preeclampsia. En la preeclampsia, existe una pseudovasculogénesis defectuosa y la isquemia placentaria resultante se ha propuesto que facilita la liberación de factores derivados de la placenta. Los factores estresantes intervendrían en forma aislada o simultánea sobre el organismo vivo materno-placenta/embrión-feto. El organismo vivo respondería ante el estrés, de acuerdo a su predisposición genética, con una respuesta inflamatoria, el síndrome metabólico, la disminución de la perfusión placentaria, el aumento del estrés oxidativo y la deficiencia de la relación prostaciclina/óxido nítrico. Por tanto, la hipertensión arterial es una respuesta adaptativa de la unidad materno-fetal, y sería una consecuencia y no la causa de la enfermedad. La toxemia del embarazo o preeclampsia-eclampsia es un síndrome multifactorial de origen materno-fetal, con un clínico variado, en el que la hipertensión arterial no siempre está presente.

PALABRAS CLAVE: Toxemia, embarazo, preeclampsia, hipertensión, placenta, feto.

Rev Per Ginecol Obstet 2004; 50:222-231

SUMMARY

During pregnancy, cytotrophoblast cells transform their epithelial phenotype into endothelial phenotype (pseudo-vasculogenesis) and invade maternal spiral arteries. This physiologic transformation of the spiral arteries increases

blood flow and the delivery of nutrients to the fetus at the end of first trimester. Angioproteins such as vascular endothelial growth factor (VEGF), its soluble receptor-1 (sVEGFR-1), placental growth factor (PlGF), and placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) are involved in this process. The serum from preeclamptic patients reduce trophoblast viability and this effect appears to be related to changes in trophoblast sensitivity to Fas-mediated apoptosis, suggesting that this biologic effect may be mediated by proinflammatory cytokines. Preeclampsia-eclampsia involves a failed placentation (pseudo-vasculogenesis) which establishes an utero-placental ischemia state, endothelial cell dysfunction and exaggerated

1. Profesor de Ginecología y Obstetricia, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú
2. Profesor de Ginecología y Obstetricia, Pontificia Universidad Católica de Chile
3. Profesor de Medicina, Departamento Anatomía Patológica, Universidad Federico Villarreal, Lima, Perú
4. Jefe de la Perinatal Research Branch, NICHD, NIH, Profesor de Obstetricia y Ginecología, Wayne State University, Detroit, Michigan, EE UU.



maternal inflammatory response to deported trophoblast. Stress factors of four different nature, such as anatomical/mechanical, nutritional/vascular, inflammatory/infective agents and social/emotional privation, act isolated or simultaneously over the maternal-fetal compartment. The living organism (maternal/fetal unit) would develop an adaptive response according to a genetic predisposition, such as an inflammatory response, the metabolic syndrome, placental ischemia, oxidative stress and deficit of prostacyclin/nitric oxide. Arterial hypertension is the result of an adaptive response of maternal-fetal unit. Thus, arterial hypertension is one of the manifestations of the clinical syndrome and is not the cause of the disease. Toxemia of pregnancy or preeclampsia-eclampsia is a multifactorial syndrome of maternal-fetal origin.

KEY WORDS: *Toxemia, pregnancy, preeclampsia, arterial hypertension, placenta, fetus.*

Rev Per Ginecol Obstet 2004; 50:222-231

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hipertensiva es una de las complicaciones más frecuentes del embarazo y ha compartido, con aborto séptico, el primer lugar entre las causas de mortalidad materna en los países latinoamericanos, siendo la responsable directa del 20% de las muertes maternas en Estados Unidos de NA, Chile y Perú^(1,2,3). Su prevalencia varía entre 7 y 16 % de la población gestante, lo cual la transforma en un problema de salud pública muy importante^(4,5).

Las primeras descripciones de esta enfermedad se remontan a fines del siglo 19 y la caracterizaron como un cuadro de espectro clínico variado y multifacético, denominándola 'toxemia del embarazo'⁽⁶⁾. Posteriormente, se la ha llamado de distintas formas, tales como hipertensión inducida por el embarazo, gestosis, hipertensión gestacional, preeclampsia u otras y se ha podido evidenciar que los fenómenos más constantes son la presencia de hipertensión y proteinuria durante la segunda mitad de la gestación⁽⁷⁾.

En este artículo revisaremos el concepto de que preeclampsia-eclampsia es una toxemia del embarazo y constituye un síndrome clínico materno-fetal de origen multifactorial, donde la hipertensión arterial y la proteinuria son sólo parte de las manifestaciones de este síndrome clínico.

ETIOPATOGENIA

En un comienzo, esta enfermedad se denominó toxemia del embarazo, ya que se pensaba que la presencia de alguna toxina en el suero de la madre desencadenaba todo el proceso. Es así que, por largo tiempo, se ha identificado muchas sustancias que podrían corresponder a 'la toxina' implicada, entre ellas, compuestos bioquímicos, tales como lípidos, glucosa, homocisteína y vitaminas, hormonas tales como insulina, tiroxina y citoquinas, partículas del tejido trofoblástico y compuestos oxidativos. Esto ha permitido aceptar que son varios los mediadores bioquímicos implicados y hoy se acepta que el origen de la preeclampsia es multifactorial^(8,9).

Actualmente se considera central el rol de la placenta en la génesis de la enfermedad, ya que ésta no existe si no hay embarazo. Pruebas indirectas de esa afirmación son las siguientes:

1. Aquellos embarazos en que la masa de tejido trofoblástico es mayor, como el caso de los embarazos múltiples y molares, se asocian a preeclampsia más frecuentemente⁽¹⁰⁾.
2. Se puede excluir el rol de sustancias provenientes del feto en la génesis de la enfermedad, puesto que se presenta en situaciones en las que el feto no existe, como en las molas incompletas.
3. El rol del útero es discutible, puesto que se observa preeclampsia en embarazos abdominales, en los cuales el útero no sufre todos los cambios gravídicos habituales ni la invasión por parte del tejido trofoblástico.
4. Sólo con la extracción de la placenta desaparecen las manifestaciones clínicas de la enfermedad⁽¹⁰⁾.
5. Por último, se ha identificado en la placenta de mujeres gestantes con preeclampsia concentraciones elevadas del receptor soluble similar al Flt1, el que al unirse a factores que favorecen la vasculogénesis, impiden su actuación, y reproduce un cuadro similar a la preeclampsia en ratones⁽¹¹⁾.

Así, hoy podemos afirmar que la presencia de trofoblasto es necesaria para el desarrollo de la enfermedad y, probablemente, en la placenta se originan los mediadores citoquímicos que desencadenan las manifestaciones clínicas de la enfermedad, tanto en el compartimiento fetal como en el compartimiento materno.



ROL DE LA PLACENTA EN LA ETIOPATOGENIA DE LA PREECLAMPSIA

El embarazo se asocia con un incremento del flujo sanguíneo uterino de diez veces, 90% del cual es dirigido al espacio intervelloso. Al final del embarazo, el flujo sanguíneo puede ser tan alto como 750 mL/min⁽¹²⁾. A pesar de este aumento en el flujo sanguíneo intervelloso, el número de arterias espirales que abastecen el lecho placentario es determinado precozmente en el embarazo (alrededor de 120)⁽¹³⁾. Con el fin de adaptarse al aumento del flujo sanguíneo, las arterias espirales del lecho placentario sufren acentuados cambios morfológicos, los cuales parecen estar mediados por la invasión del trofoblasto hacia la túnica media de los vasos espirales. Este proceso se produce en dos fases. En el primer trimestre, el segmento decidual de las arterias espirales sufre degeneración de la pared media elástica interna y denudamiento del músculo liso y de la elastina en la túnica media más interna y externa⁽¹⁴⁾. Esto se acompaña del reemplazo de la arquitectura de las paredes vasculares con hialina y fibrina, en las cuales las células trofoblásticas se sumergen (Figura 1).

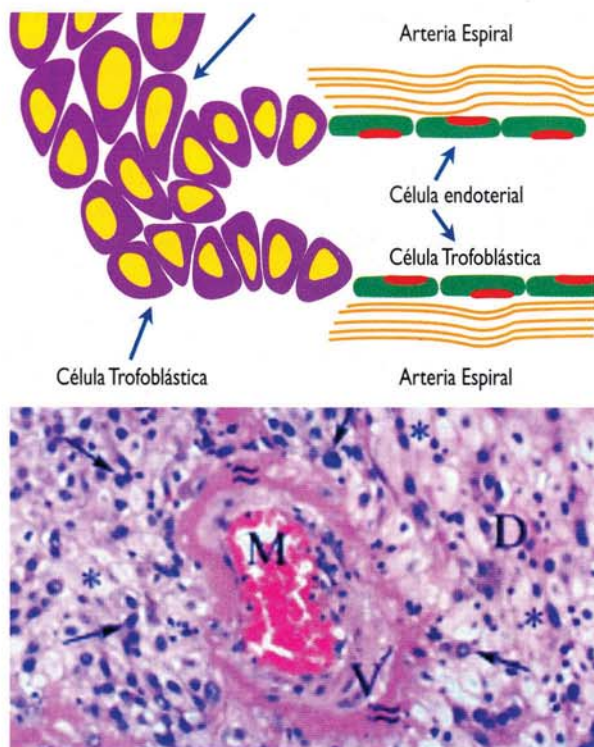


Figura 1. Invasión citotrofoblástica. Arriba: esquema. Abajo: en gestación de 4 semanas

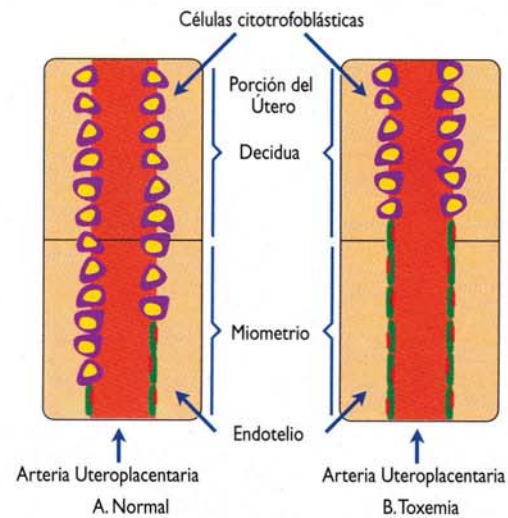


Figura 2. Placentación: A. En gestación normal. B. En toxemia.

La segunda fase ocurre durante el segundo trimestre y se caracteriza por la invasión trofoblástica intensa, limitada a la parte interna de la túnica media de los vasos espirales (Figura 2)⁽¹⁵⁾. La invasión trofoblástica es más intensa en el centro del lecho placentario, con disminución gradual de estos cambios en forma centrífuga al sitio de nidación original⁽¹⁶⁾.

El embarazo normal, por lo tanto, se caracteriza por marcados cambios morfológicos que permiten optimizar el flujo sanguíneo materno, mediante el desarrollo de vasos amplios y de baja resistencia. Así, la presión sanguínea al nivel de las arterias radiales es de 70 a 80 mmHg, mientras que la presión en los espacios vellosos es de aproximadamente 10 mmHg, gradiente de presión que obviamente beneficia al feto. Los cambios morfológicos normales en el lecho placentario impiden además que los vasos maternos espirales respondan o sean sensibles a los agentes vasopresores, dado que quedan muy pocas células musculares lisas susceptibles de responder.

En la preeclampsia, al igual que en muchos casos de restricción del crecimiento fetal idiopáticos, los cambios fisiológicos inducidos por el trofoblasto se limitan a la porción decidual de las arterias espirales del lecho placentario. La invasión endovascular trofoblástica no se extiende a la porción intramiométrial. Por lo tanto, las arterias espirales

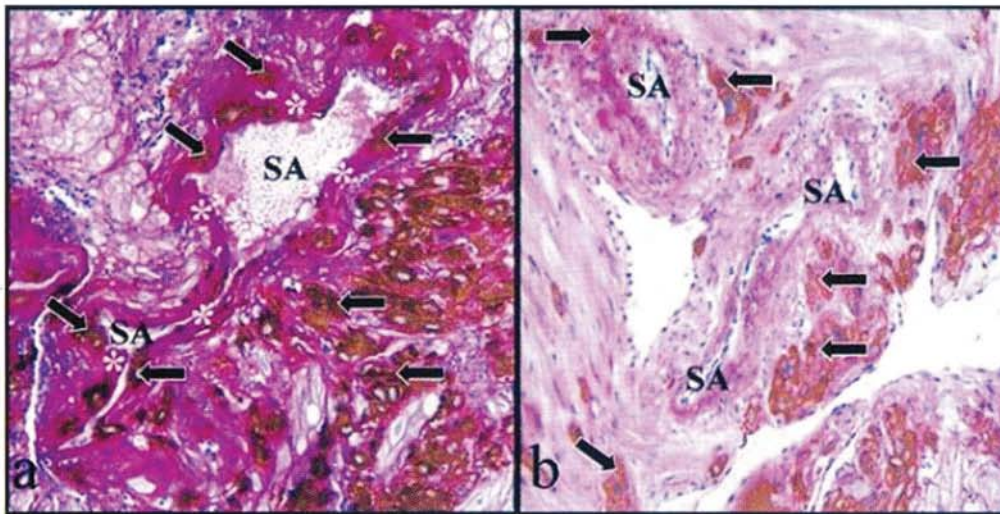


Figura 3. Transformación fisiológica de la arteria espiral en la gestación

no modifican su arquitectura, lo que las hace sensibles a los agentes vasopresores (Figura 3). Además, los segmentos de las arterias basales y miometriales de las arterias espirales muestran lesiones características llamadas 'ateroesclerosis aguda'.

En la aterosclerosis aguda hay discontinuidad de las células endoteliales, interrupción focal de la membrana basal, depósitos de plaquetas, trombos murales y necrosis fibrinoide. Hay cambios

proliferativos desordenados de las células de la íntima (hiperplasia de las células miointimales) e hiperplasia de las células musculares lisas de la túnica media, los cuales serían consecuencia de los efectos mitogénicos de los factores de crecimiento derivados de las plaquetas. La fibronectina subendotelial disminuye marcadamente en los vasos vellosos fetales en la preeclampsia, lo que indica un daño endotelial fetal extenso.

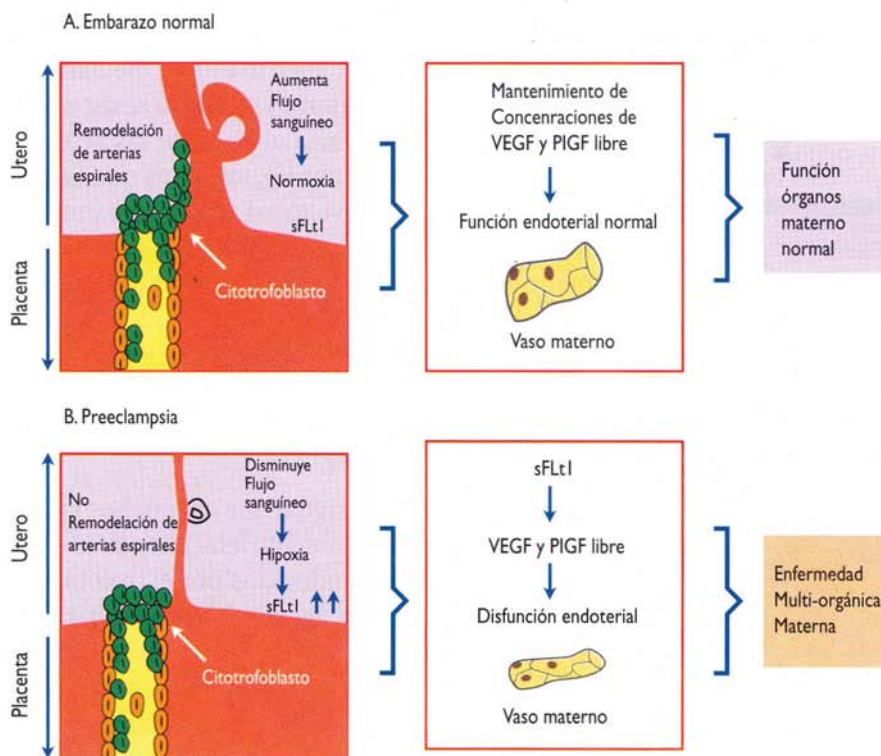


Figura 4. Hipótesis del rol de la sFlt-I en la preeclampsia



Una característica importante de la aterosclerosis aguda es la extensa necrosis lipóide de las células musculares lisas y de las células miointimales ('células burbuja'), lo cual resultan de la hipoxia crónica y/o de la acción de citotoxinas. La proliferación hiperplásica de las células musculares lisas de los vasos, con el espasmo vascular coexistente, ocasionan una disminución del lumen del vaso (Figura 3b). Mientras que los cambios de la aterosclerosis aguda son más pronunciados en los segmentos miométriales de las arterias espirales, la lesión también está presente en el segmento decidual de estas arterias, aún cuando las extensas transformaciones morfológicas hacen su identificación más difícil (Figura 4). La aterosclerosis aguda no sólo ocurre en la preeclampsia de pacientes primigestas, sino también, en las placentas preeclámpicas de hipertensas crónicas o de pacientes con diabetes, enfermedad renal y/o lupus eritematoso sistémico⁽¹⁷⁾. Las consecuencias de la aterosclerosis aguda son: reducción del flujo sanguíneo intervelloso, aumento de la resistencia vascular intrínseca e incremento de la respuesta a sustancias vasopresoras.

EL RECEPTOR SOLUBLE SFLT1 COMO UN FACTOR PATOGENICO DE LA PREECLAMPSIA

Para que el feto se desarrolle normalmente, debe recibir suficiente oxígeno y nutrientes. Estos nutrientes se reciben vía las arterias maternas espirales en el útero. Durante el embarazo normal, el citotrofoblasto se convierte de un fenotipo epitelial en un fenotipo endotelial (proceso denominado seudovasculogénesis) e invade las arterias espirales maternas. Esta remodelación vascular aumenta el volumen del flujo sanguíneo y brinda los nutrientes y el oxígeno para el feto al final del primer trimestre^(18,19) (Figura 5). Los factores que promueven la vasculogénesis, tales como el VEGF, las angioproteínas, y las efrinas han sido involucradas en este proceso⁽²⁰⁾. En la preeclampsia, la seudovasculogénesis es defectuosa y condiciona a una placenta potencialmente isquémica. Se postula que la isquemia placentaria inicia la liberación de factores derivados de la placenta desconocidos. Estos factores inducirían el daño (disfunción) endotelial sistémico y, de esta forma, contribuyen a alterar la función renal, cardiovascular y neurológica de la preeclampsia (Figura 5).

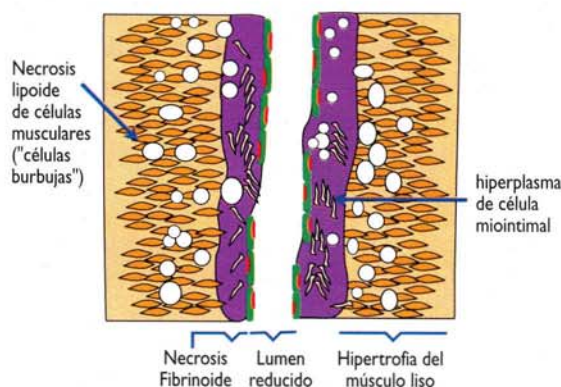


Figura 5. Aterosclerosis aguda inducida por la toxemia en el segmento endometrial de la arteria espiral

Realizando el estudio de perfil genético, Maynard y col.⁽¹¹⁾ reportan que la placenta de mujeres gestantes con preeclampsia producen concentraciones elevadas del receptor soluble similar al Flt1. El Flt1, que se une al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y a su homólogo factor de crecimiento placentario (PlGF), existe en dos formas: 1) el receptor tirosinoquinasa unida a la membrana, el cual transmite las señales angiogénicas (Flt1); y, 2) la variante de unión externa soluble, la cual sólo captura VEGF y PlGF (sFlt1). A medida que el sFlt1 carece de componente de transmembrana y citoplásmico, su función se restringe a la reducción de las concentraciones libres de VEGF y PlGF disponible para iniciar la señal mediante el Flt1 y la quinasa hepática fetal-1 intacta. El sFlt1 es hasta el momento uno de los pocos inhibidores conocidos de VEGF y se desconocía qué podía contribuir a alguna clase de enfermedad humana⁽²¹⁾.

¿Cómo las concentraciones elevadas circulantes de sFlt1 contribuyen a la preeclampsia?

Mientras que la elevación de la concentración de VEGF favorece la angiogénesis en el embrión y el adulto durante la los estados de enfermedad, concentraciones bajas continuas de VEGF son requeridas por las células endoteliales para sobrevivir durante periodos prolongados y funcionar adecuadamente.

Así, cuando las concentraciones plasmáticas de sFlt1 se elevan, se puede reducir las concentraciones circulantes de VEGF y PlGF debajo de un um-



bral crítico requerido para el mantenimiento de la vasculatura establecida en el adulto. La disfunción endotelial resultante puede romper la barrera sangre-cerebro y causar hipertensión intracraneal, produciendo edema del hígado y afectando la función glomerular.

Eremina y col.⁽²²⁾ han demostrado que la función capilar glomerular está bajo un estricto control dependiente de la concentración del gen del VEGF. Esto es, cuando la concentración de VEGF en los podocitos renales cae 50%, se produce edema de las células endoteliales glomerulares, colapsan las asas de los capilares y se desarrolla la proteinuria, tal como ocurre en la preeclampsia. Previamente se había demostrado que la ausencia de VEGF¹⁶⁴ e isoformas de VEGF¹⁸⁸ dañan la filtración glomerular⁽²⁰⁾.

La disfunción endotelial puede también romper la homeostasis e iniciar la trombocitopenia. Induciendo vasodilatación, la VEGF también induce hipotensión. Así, la disminución de la concentración de VEGF circulante causará la elevación de la presión arterial, otra característica clínica de la preeclampsia. De manera que, la hipótesis del sFlt-1 nos permite concebir un modelo unificador que explica varios de los síntomas de la preeclampsia.

La hipoxia determina el aumento de la expresión de Flt-1, dado que la placenta con preeclampsia es hipóxica (Figura 4). Falta, todavía, determinar si la concentración elevada de sFlt-1 en la placenta agrava más la enfermedad, con lo que afecta la pseudo-vasculogénesis dependiente de VEGF y la transformación fisiológica de las arterias espirales maternas.

LA PREECLAMPSIA ES UNA TOXEMIA

Se ha demostrado que el sFlt-1 está aumentado en la placenta y el suero de las mujeres con preeclampsia⁽²³⁾. También, se ha observado concentraciones disminuidas de las fracciones circulantes libres de PlGF y VEGF durante el cuadro clínico de preeclampsia y antes de su aparición^(24,25). La administración exógena de sFlt-1 a ratas embarazadas induce hipertensión arterial, proteinuria, y endoteliosis glomerular⁽²⁶⁾. Aún más, una reducción del 50% en la producción de VEGF en los podocitos renales en ratones con heterogenicidad específi-

ca para la VEGF en los podocitos, ocasionaba endoteliosis glomerular y proteinuria masiva⁽²²⁾. Además, se ha reportado hipertensión y proteinuria en pacientes con cáncer que han sido tratadas con inhibidores de la actividad de VEGF⁽²⁷⁾.

En el embarazo normal, la concentración de sFlt-1 es estable antes del tercer trimestre de gestación y aumenta en forma constante desde la semana 33 a 36. Este aumento corresponde a una disminución en el tercer trimestre de la concentración libre de PlGF en el embarazo normal⁽²⁷⁾. Durante el segundo trimestre, las concentraciones de PlGF están elevadas y la concentración de sFlt-1 es baja, creando un estado proangiogénico. Se especula que en el tercer trimestre, el crecimiento vascular placentario puede ser detenido por un aumento en las concentraciones de sFlt-1 antiangiogénico y la disminución de las concentraciones de VEGF y PlGF proangiogénico. En las mujeres con preeclampsia, el sFlt-1 parece que aumenta temprano en la gestación y alcanza mayores concentraciones que los controles.

Se ha demostrado un marcado aumento en la concentración circulante de sFlt-1 cinco semanas antes del inicio de la preeclampsia, acompañado de disminución en las concentraciones libres de PlGF y VEGF⁽²⁷⁾. La preeclampsia se asocia también con aumento en la concentración plasmática del receptor soluble -1 del factor de crecimiento endotelial vascular (sVEGFR-1), aumento que se correlaciona con la severidad de la enfermedad, lo cual sugiere la participación de VEGF y su receptor soluble en la fisiopatología de la preeclampsia⁽²⁸⁾.

Se ha observado, además, que el suero de mujeres preeclámpticas reduce la viabilidad del trofoblasto y este efecto está relacionado a cambios en la sensibilidad del trofoblasto a la apoptosis mediada por Fas, sugiriendo que este efecto biológico puede ser mediado por citoquinas proinflamatorias, las que están aumentadas en pacientes con preeclampsia⁽²⁹⁾. Los cambios microambientales en el lugar de la implantación influirían la sensibilidad del trofoblasto a la apoptosis y esto puede conducir a la lesión placentaria, a la invasión trofoblástica defectuosa, a la placentación hemocorial anormal y al desarrollo de las manifestaciones clínicas de la enfermedad vascular gestacional.



Todos estos hallazgos apoyan la hipótesis de que, en el origen de la preeclampsia participan proteínas angiogénicas circulantes. Así, en la preeclampsia, los 'frenos' antiangiogénicos pueden ser aplicados demasiado pronto o demasiado fuerte –una exageración en el proceso normal que gobierna el crecimiento y la función placentaria⁽²⁷⁾. La presencia de endoteliosis glomerular leve en embarazos normales a término y lesiones severas en la preeclampsia, obtenidas mediante estudio de biopsia renal, concuerda con la hipótesis que la preeclampsia es una exacerbación del estado antiangiogénico del embarazo a término con normotensión⁽³⁰⁾.

FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA

En la preeclampsia existe un defecto de la placentación, con persistencia de alta resistencia vascular en las arterias espirales, debido al mantenimiento de la túnica media muscular en estos vasos, los que, por lo tanto, se encuentran bajo el control del sistema nervioso autónomo. Por otra parte, existe una mayor sensibilidad de la vasculatura de la embarazada preecláptica a la angiotensina II, la norepinefrina y otras sustancias vasoactivas.

En la preeclampsia existe, además, un aumento en la concentración del antígeno relacionado al factor VIII, fibronectina circulante y celular, trombomodulina, endotelina, actividad de los factores de crecimiento y una alteración en el balance del activador/inhibidor del plasminógeno, así como del balance prostaciclina/tromboxano. Todos estos cambios demuestran que en la preeclampsia existe una alteración global de la función de la célula endotelial. La evidencia morfológica de tal alteración es la endoteliosis glomerular en el nefrón y los cambios ultraestructurales en el lecho placentario, vasos uterinos circundantes y otras áreas del sistema circulatorio.

Se ha demostrado que la excreción urinaria de los metabolitos del óxido nítrico, potente sustancia vasodilatadora endógena, se encuentra disminuida en la preeclampsia. Por otra parte, las concentraciones plasmáticas de los inhibidores endógenos de la sintetasa del óxido nítrico se encuentran elevadas en la preeclampsia, en comparación con embarazos normales⁽³¹⁾.

La falla en la función de la célula endotelial y la agregación plaquetaria preceden al aumento en la trombina y la formación de fibrina. La producción

inadecuada de prostaciclina y/u óxido nítrico brinda una explicación de la activación de la superficie plaquetaria que ocurre en la capa interna de las arterias espirales. Las plaquetas se adhieren y liberan sus gránulos densos que contienen tromboxano y serotonina. Estos últimos contribuyen a la agregación plaquetaria y a la formación de fibrina⁽³²⁾.

La naturaleza de la señal hipertensiva ha sido sujeto de especulación. Se ha propuesto que el útero isquémico produce renina, la cual incrementa la producción de angiotensina II y causa hipertensión⁽³³⁾. A pesar de muchos estudios, el rol del sistema renina-angiotensina en la fisiopatología de la preeclampsia no está claro. El embarazo normal está asociado a incrementos de la actividad plasmática de renina y de concentración de renina plasmática, sustrato de la renina y angiotensina II. En contraste, la preeclampsia severa está asociada con la supresión del sistema renina-angiotensina. La actividad de renina plasmática y la concentración de aldosterona aumentan progresivamente durante el embarazo normal y estas concentraciones son mayores que las de mujeres no gestantes normotensas⁽³⁴⁾. En gestantes con hipertensión arterial, la concentración de la actividad de renina plasmática permanece constante durante todo el embarazo y es mayor que en mujeres no gestantes hipertensas. En el tercer trimestre de gestación, la concentración de aldosterona aumenta significativamente en las gestantes hipertensas comparado con las no gestantes hipertensas. A pesar de que las concentraciones de renina permanecen constantes, las de aldosterona aumentan significativamente durante el tercer trimestre en embarazos con hipertensión arterial. Por lo tanto, la aldosterona participa directa o indirectamente en la etiopatogenia de la hipertensión gestacional independientemente de la concentración de renina⁽³³⁾.

En el embarazo normal, la angiotensina estimula la producción de prostaciclina (PGI₂) por las paredes de los vasos uterinos y de las arterias sistémicas. La preeclampsia, por tanto, representaría una falla en la producción de angiotensina II. Recientemente, Ito y col.⁽³⁴⁾ han demostrado que la enzima convertidora de angiotensina (ACE) se encuentra principalmente en las células endoteliales venosas del tronco vascular de las vellosidades de la placenta y que la actividad de la ACE, la expresión de la proteína ACE y la expresión del ARN mensajero de la ACE, eran mayores en las placentas de preeclápticas comparado



con embarazos normales. También encontraron que, *in vitro*, la hipoxia inducía la expresión del ARN mensajero de ACE y de su actividad en las células endoteliales de las venas endoteliales. Por lo tanto, las células endoteliales venosas del tejido placentario y de la vena umbilical tendrían un rol importante en la regulación del sistema renina-angiotensina feto placentario y, en condiciones de hipoxia, como en la preeclampsia, el feto puede inducir la actividad de la ACE en la placenta.

Las alteraciones fisiopatológicas de la enfermedad se expresan a dos niveles: 1) local, con defecto en la placentación y disminución en la perfusión placentaria; y, 2) sistémica, a nivel del endotelio vascular, con deficiencia de prostaciclina y óxido nítrico. Los cambios descritos aumentan la sensibilidad endotelial a sustancias vasopresoras, la actividad de las plaquetas y la trombogénesis. La disminución de la perfusión placentaria aumenta el estrés oxidativo y la falla en el endotelio vascular materno y fetal ocasiona la deficiencia de prostaciclina. El aumento del estrés oxidativo y el déficit de prostaciclina y óxido nítrico a nivel de la célula endotelial dañan la función del endotelio vascular y, en consecuencia, la función de múltiples órganos, tales como placenta, riñón, hígado, sistema hematopoyético, páncreas, pulmón y cerebro. Las alteraciones en la función de estos órganos ocasionan las manifestaciones clínicas variadas de esta enfermedad. Figura 5.

En resumen, la fisiopatología de la toxemia del embarazo comprende los siguientes fenómenos^(17,5,30):

1. Anormalidades de la placentación, que favorecen la isquemia placentaria y el estrés oxidativo.
2. Respuesta inflamatoria sistémica materna exagerada debido al trofoblasto deportado junto a la deficiencia de prostaciclina y óxido nítrico, son responsables del aumento de la sensibilidad de los vasos sanguíneos a las sustancias vasopresoras, de la activación del sistema homeostático, de la actividad incrementada de trombina y del incremento de la agregación plaquetaria.
3. Alteración funcional y estructural de la célula endotelial.

La deportación de partículas del trofoblasto velloso ha sido implicada en la génesis de la respuesta inflamatoria materna intravascular. No se ha establecido si las partículas del trofoblasto son generadas

por apoptosis o por necrosis. Se ha observado una apoptosis aumentada en el trofoblasto velloso en las placentas de mujeres con preeclampsia. También, se ha observado apoptosis incrementada en el trofoblasto extravelloso en la preeclampsia. La alta frecuencia de apoptosis en la vellosidad trofoblástica puede conducir a la deportación de las células trofoblásticas hacia la circulación materna, mientras que la muerte celular aumentada puede explicar la invasión trofoblástica defectuosa de la decidua y de las arterias espirales o puede conducir a la trombosis mediante la activación del sistema hemostático por fragmentos del trofoblasto⁽³⁰⁾.

No se ha determinado aún el factor responsable de la apoptosis aumentada en la preeclampsia. Algunos de estos factores tóxicos pueden ser citoquinas que inducirían la activación de los genes apoptóticos y promoverían la muerte celular. Así, se ha reportado concentraciones elevadas de TNF-alfa y del receptor antagonista de IL-1 en la preeclampsia. Algunas de estas citoquinas han demostrado que activan los genes apoptóticos, tales como el sistema Fas ligand /fas y Bcl-2 en el trofoblasto, conduciendo a la invasión, la función y el rechazo placentario anormal. Se ha demostrado que las citoquinas antiinflamatorias (IL-10 y IL-6) aumentan la resistencia de las células del trofoblasto a la apoptosis mediada por Fas, ya sea inhibiendo la expresión de Fas o induciendo la activación de la proteína inhibitoria similar a Flice (Flip). Por otro lado, las citoquinas proinflamatorias (TNF-alfa e interferon- γ) aumentan la sensibilidad del trofoblasto a la apoptosis mediada por Fas⁽³⁰⁾.

Tradicionalmente, la hipertensión arterial en la preeclampsia fue considerada como la causa del daño fetal y de determinados órganos en la madre. Sin embargo, se ha propuesto que la hipertensión arterial es, mas bien, la respuesta homeostática de la unidad materno-fetal desencadenada por un medio ambiente materno-fetal desequilibrado en su entorno biosicosocial, lo que conduciría al daño endotelial, con la consecuente falla en la función placentaria. Los factores estresantes, tales como defectos anatómicos/mecánicos, nutricionales/vasculares, inflamatorios/infecciosos y privación social/afectiva intervendrían en forma aislada o simultánea sobre el organismo vivo materno-placenta/embrión-feto. El organismo vivo respondería ante el estrés de acuerdo a su predisposición genética, en forma lo-



cal, con disminución de la perfusión placentaria y aumento del estrés oxidativo y, en forma generalizada, con el síndrome metabólico y la deficiencia de la prostaciclina/ óxido nítrico. En este contexto, la hipertensión arterial sería una consecuencia y no la causa de la enfermedad^(17,35).

En apoyo a esta teoría tenemos que la privación social (ausencia de control prenatal, menos de cinco años de educación formal y madre soltera) estuvo presente en 48,6% (3 137/6 452) de los embarazos que desarrollaron preeclampsia-eclampsia y 53,5% (1700/3176) de los embarazos que presentaron un recién nacido pequeño para la edad de gestación de un total de 47 148 embarazos estudiados en el hospital San Bartolomé en Lima, Perú, entre 1991 y 1999. Las mujeres primigestas solteras presentaron mayor riesgo significativo de desarrollar preeclampsia comparadas con las mujeres primigestas casadas o convivientes (OR 1,16; IC95% 1,07 a 1,24)⁽³⁶⁾.

Estos hallazgos nos demuestran que la toxemia del embarazo o preeclampsia-eclampsia es un síndrome materno-fetal favorecido por diversos factores estresantes biosociales que determinan un estado de malnutrición entre la madre y el niño, lo cual desencadenaría falla en la función de la célula endotelial en la unidad materno-fetal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kaunitz AM, Hughes JM, Grimes DA, et al. Causes of maternal mortality in the United States. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 605-12.
- Donoso E, Poblete JA, Villarroel L. Mortalidad materna. Chile 1990-1996. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1998; 63(4): 290-7.
- Távora L, Sacsá D, Frisancho O, y col. Estado actual de la mortalidad materna en los hospitales del Perú. *Ginecol Obstet (Perú)* 1999; 45: 38-42.
- World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders in Pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 80-3.
- Pacheco J. Disfunción endotelial en la preeclampsia. *Anal Fac Med UNMSM* 2003; 64(1): 43-54.
- Stander HJ. The toxemias of pregnancy. The Williams & Wilkins Co, Vol XV, Medical Monographs, 1929.
- Chesley LC. Hypertensive disorders in pregnancy. New York: Appleton, 1978: 132-4.
- Martin J, Magann E. HELLP syndrome: Current principles and recommended practices. En: Lee, Garner, Barron, Coustan (editores). *Current Obstetric Medicine*, Cap. 6, USA: Mosby Year-Book, 1996: 129-75.
- Worley RJ. Fisiopatología de la hipertensión inducida por el embarazo. *Clinicas Obstétricas y Ginecológicas* 1984; 4: 1054.
- Page EW. The relation between hydatid moles, relative ischemia of the gravid uterus and placental origin of eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1938; 37: 291-3.
- Maynard SM, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *Clin Invest* 2003; 111: 649-58.
- Assali NS, Rauramo L, Peltonen T. Measurement of uterine blood flow and uterine metabolism. VIII. Uterine and fetal blood flow and oxygen consumption in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1960; 79: 86-98.
- Brosens I, Dixon HG. The anatomy of maternal side of the placenta. *Br J Obstet Gynecol* 1963; 73: 357-72.
- Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, et al. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early pregnancy. *Placenta* 1983; 4: 397.
- Pijnenborg R, Robertson WB, Brosens I, et al. Review article: Trophoblast invasion and the establishment of haemochorial placentation in man and laboratory animals. *Placenta* 1981; 2: 271.
- Robertson WB, Khong TY, Brosens I, et al. The placenta bed biopsy: Review from three European centers. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 401-12.
- Romero R, Lockwood Ch, Oyarzún E, Hobbins J. Toxemia: New concepts in an old disease. *Seminars Perinatol* 1988; 12(4): 302-23.
- Goldman-Wohl, D, Yagel S. Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to pre-eclampsia. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 187:233-8.
- Zhou Y, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002; 160: 1405-23.
- Mattot V, et al. Loss of the VEGF(164) and VEGF(188) isoforms impairs postnatal glomerular angiogenesis and renal arteriogenesis in mice. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1548-60.
- Luttun A, Carmeliet P. Soluble VEGF receptor Flt1: the elusive preeclampsia factor: discovered? *J Clin Invest* 2003; 111: 600-2.
- Eremina V, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003; 111: 707-16. doi:10.1172/JCI200317423.
- Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, et al. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5555-63.
- Polliotti BM, Fry AG, et al. Second-trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1266-74.
- Taylor RN, Grimwood J, et al. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 177-82.
- Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649-58.
- Levine RJ, Maynard Sem Olan C, Lim K-H, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *NEJM* 2004; 350: 672-83.
- Chaiworapongsa T, Romero R, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(6): 1541-7.
- Neale D, Demasio K, Illuzi J, Chaiworapongsa T, Romero R, Mor G. Maternal serum of women with pre-eclampsia reduces trophoblast cell viability: evidence for an increased sensitivity to Fas-mediated apoptosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13(1): 39-44.
- Strevens H, Wide-Swensson D, Hansen A, et al. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG* 2003; 110: 831-6.
- Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of pre-eclampsia: Current Concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359-75.
- Magness RR, Osei-Boaten K, Mitchell MD. In vitro prostacyclin production by ovine uterine and systemic arteries: Effects of angiotensin II. *J Clin Invest* 1985; 76: 2206-22.
- Elsheikh A, Creatas G, Mastorakos G, Milingos S, Loutradis D, Michalas S. The renin-aldosterone system during normal and hypertensive pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 264(4): 182-5.
- Ito M, Itakura A, Ohno Y, Nomura M, Senga T, Nagasaka T, Mizutani S. Possible activation of the renin-angiotensin system in the fetoplacental unit in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1871-8.
- Huiza L, Pacora P, Santiviáñez A, y col. La enfermedad perinatal y la prematuridad pertenecen a un síndrome clínico multifactorial: Participación de la herencia de enfermedad vascular, la flora microbiana vaginal y el estado nutricional. *Anal Fac Med UNMSM* 2003; 64:167-79.
- Pacora P, Capcha C, Esquivel L, Ayala M, Huiza L. La privación social y/o afectiva en la madre repercute negativamente en el resultado perinatal. *Anal Fac Med UNMSM* 2002; 63 (Suppl): 47.